

Aus der II. Chirurgischen Abteilung des Bürgerspitals Basel
Vorsteher: Prof. Dr. H. Heusser

**Oberflächenspannung
und Schutzkolloide des Urins und ihr
fraglicher Zusammenhang mit
der Nierensteinbildung**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät der Universität Basel

vorgelegt von

Klaus von Berlepsch

aus Valendas (Graubünden)

Basel



19

57

VERLAG VON S. KARGER AG. IN BASEL

Von der Medizinischen Fakultät Basel genehmigt auf Antrag
von Herrn Professor Dr. *H. Heusser*

Tag der Promotion: 21. November 1956

Aus der II. chirurgischen Abteilung des Bürgerspitals Basel
(Chefarzt: Prof. Dr. H. Heusser).

Oberflächenspannung und Schutzkolloide des Urins und ihr fraglicher Zusammenhang mit der Nierensteinbildung

**Surface Tension and Protective Colloids of the Urine and their Questionable
Relation to the Formation of Kidney Stones**

**Tension superficielle et colloïdes de protection urinaires et leur relation avec
la formation des calculs rénaux**

KLAUS VON BERLEPSCH

A. Einleitung

Die Frage nach der Ursache der Nierensteinbildung wird schon seit langem bearbeitet, ohne daß es bisher gelungen wäre, sie ganz zu beantworten. Als eine von vielen Theorien ist in den letzten Jahren jene von *Butt* und Mitarbeitern bekannt geworden. Sie nehmen an, daß die Löslichkeit der harnpflichtigen Substanzen im Urin durch kolloidale, oberflächenaktive Partikel, sogenannte Schutzkolloide, gefördert, ja sogar erst ermöglicht werde, da der Harn eine übersättigte Lösung ist. Demzufolge wäre die Disposition zur Steinbildung in einer Gleichgewichtsstörung zwischen Kristalloiden und Kolloiden im Urin zu suchen, und zwar im Fehlen oder in der stark verminderten Zahl oberflächenaktiver Schutzkolloide.

Bei nierengesunden Personen fanden *Butt* und Mitarbeiter, daß Frauen, speziell gravide, immer mehr Kolloidpartikel im Urin haben als Männer, und daß Neger allgemein mehr Kolloidpartikel aufweisen als die Weißen. Parallel dazu häuften sich die Steine bei Männern weißer Rasse, während sie bei den Frauen – trotz viel häufigeren Entzündungen der Harnwege und Stauungserscheinungen bei Gravidität – recht selten seien, und bei Negern noch viel seltener.

Die Oberflächenspannung des Urins weißer Männer sei entsprechend auch immer höher als die des Urins der Frauen. *Ravich* sieht deutliche Beziehungen zwischen der Zahl der Kolloidpartikel des Urins einerseits und seiner Oberflächenspannung

andererseits, allerdings mit dem Hinweis, daß es auch Ausnahmen gibt. Diese werden so interpretiert, daß die Kolloide nicht allein die Oberflächenspannung bestimmen. *Revic* konnte bei gesunden Menschen von 70–80 Jahren eine durchschnittlich höhere Oberflächenspannung des Urins messen als bei jüngeren Individuen.

Bei Patienten mit chronisch rezidivierenden Nierensteinen fanden *Butt* und Mitarbeiter eine gegenüber der Norm von nierengesunden Personen stark erhöhte Oberflächenspannung des Urins und einen Mangel an Schutzkolloiden.

Grenzflächen sind allgemein der Sitz von mechanischen und elektrischen Kräften. Die mechanischen äußern sich in der Oberflächenspannung. Die Moleküle im Innern einer Flüssigkeit befinden sich unter allseitig sie umgebenden und gleichsinnig sie beeinflussenden anderen Molekülen, während diejenigen der Oberfläche nur von unten und seitlich beeinflußt werden. Dadurch entsteht in der Oberfläche eine Spannung, welche bestrebt ist, die Oberfläche möglichst zu verkleinern. Die Oberflächenspannung wird als Kraft/Strecke bezeichnet und meist im absoluten Maßsystem als dyn/cm ausgedrückt. Wasser hat bei 18° C eine Oberflächenspannung von 73 dyn/cm. Die meisten wasserlöslichen Stoffe erniedrigen durch ihre Anwesenheit im Wasser dessen Oberflächenspannung.

Nach dem zweiten thermodynamischen Gesetz wird jeder Vorgang bevorzugt, welcher mit Erniedrigung der freien Energie verbunden ist. In unserem Fall ist die freie Oberflächenenergie gleich dem Produkt aus der Oberflächenspannung und der Oberfläche. Also wird ein Minimum der freien Oberflächenenergie erreicht durch Verkleinerung dieser beiden Faktoren:

1. durch Abnahme der Oberfläche,
2. indem Stoffe, welche die Oberflächenspannung zu erniedrigen vermögen, sich an der Oberfläche konzentrieren. Man bezeichnet diese Stoffe als kapillaraktiv. Im Gegensatz dazu stehen solche, welche die Oberflächenspannung erhöhen und sich im Innern der Flüssigkeit ansammeln, sie sind kapillarinaktiv.

Zu den Substanzen, welche die Oberflächenspannung des Urins senken sollen, gehören die bereits erwähnten Schutzkolloide.

Ihre Größe schwankt zwischen 0.001–1 μ . Ihr Chemismus ist nicht restlos aufgeklärt. Zum großen Teil bestehen sie aus Hyaluronsäure, beziehungsweise den Bausteinen der Hyaluronsäure, der Glucuronsäure und dem N-Acetylglucosamin. Ihre Wirkung stellt man sich wie folgt vor:

Die an sich elektrisch neutralen Kolloide adsorbieren an ihrer Oberfläche Ionen und bekommen dadurch eine Ladung. Die

gegenseitige Abstoßung der gleichgeladenen Partikel zusammen mit der Brown'schen Molekular-Bewegung verhindern ein Sedimentieren. Verschiedene Autoren nehmen an, daß die Kolloide, dank ihren hydrophilen Gruppen, neben den hydrophoben, die im Urin vorhandenen Kristallkeime durch Erniedrigung der Oberflächenspannung in Lösung halten. *Butt* beschreibt andererseits, daß sich die Kolloide direkt sichtbar an die Kristalle anlagern. Sie bilden dann, zusammen mit den Kristallkeimen, ein reversibles Gel, dessen Teilchen in kolloidaler Größenordnung bleiben und nicht mehr wachsen.

Im Bestreben, die vor Ausfällung schützenden Kolloidpartikel im Urin zu vermehren, um damit eine bessere Löslichkeit der Salze zu erhalten, gaben *Butt* und Mitarbeiter subcutan Hyaluronidase. Dieses Ferment baue am Injektionsort die Hyaluronsäure der Bindegewebsgrundsubstanz ab. Die so erhaltenen Spaltprodukte gelangen ins Blut und werden, vermutlich in den Glomerula, als Bestandteile der Kolloide an teilweise noch unbekannte Substanzen gekoppelt.

Unter der Wirkung von Hyaluronidase sei die Zahl der im Dunkelfeld nachweisbaren Kolloidpartikel des Urins gestiegen, und gleichzeitig habe die Oberflächenspannung des Urins abgenommen. Auf diese Art gelang es, mit einer täglichen Dosis von 150 Einheiten* Hyaluronidase, während einer Dauer von Monaten, die Steinbildung bei sonst alle 3–4 Wochen von neuen Steinen befallenen Patienten ganz zu verhindern.

Dieser therapeutische Effekt wurde der besseren Löslichkeit der Salze bei verminderter Oberflächenspannung zugeschrieben.

Eine ähnliche Beobachtung machte auch *Ravich*, welcher ebenfalls mit Hyaluronidase – allerdings mit einer täglichen Dosis von 450–900 Einheiten – die Oberflächenspannung des Urins eines Nierensteinpatienten auf Normalwerte herunterbrachte.

Hirsch und *Voit* gingen die Frage von einer anderen Seite an und steigerten die Zahl der Kolloide auf direktem Wege durch parenterale Applikation von Periston N, einer synthetischen Kolloidlösung aus Polyvinylpyrrolidon mit einem Molekulargewicht von ca. 12 500. Sie fanden, daß bei Ratten die Bildung von Sulfonamidkonkrementen im Urin damit verhindert werden kann. Gleichzeitig benützten sie, diesmal an gesunden Versuchspersonen, zur annähernden Bestimmung der «Schutz-Fähigkeit» des peristonhaltigen Urins, die weiter unten genauer beschriebene Kongorubinreaktion. Dabei stellten sie fest, daß, nach parenteraler Gabe von 600 mg Periston N, das Schutzvermögen des Urins für den Farbstoff erhöht ist.

Schließlich ist auf eine Arbeit von *Wiesel* und *Harlin* hinzuweisen, welche die Oberflächenspannung des Urins durch perorale Medikation von Glucuronolacton über längere Zeit herabsetzten. Glucuronolacton ist das synthetisch hergestellte Lacton der Glucuronsäure, also ein Baustein der Hyaluronsäure. Es soll leicht durch die Glomerula in den Urin gelangen. Demgegenüber, so heben die Autoren hervor, könne die Hyaluronsäure als solche, mit einem Molekulargewicht von ca. 500 000, die Glomerula nicht oder kaum passieren. Daher komme sie, so lange sie nicht fermentativ aufgespalten ist, nicht als Bestandteil der Urinkolloide in Frage.

Das Ziel dieser Untersuchungsreihe war, gestützt auf die eben beschriebenen Arbeiten, 5 verschiedene Bestimmungen am gleichen Urin, parallel zueinander, vorzunehmen (siehe B).

* Hyaluronidase-Einheiten sind noch nicht international standardisiert.

Wir suchten festzustellen, ob diese Bestimmungen alle das gleiche aussagen, oder ob jede von ihnen ihren eigenen Weg geht.

Im Zentrum unseres Interesses stand die Messung der Oberflächenspannung mit dem Urotensiometer nach *Revici*.

Wir wollten wissen:

1. Gewährt die Oberflächenspannungsmessung, auf welche man sich als alleinige klinische Routine-Messung gerne beschränken möchte, einen genügenden Einblick in den Haushalt oberflächenaktiver Substanzen im Urin?

2. Sagt die Oberflächenspannungsmessung etwas über die Schutzkolloide aus und erlaubt sie uns, auf andere Kolloiduntersuchungen zu verzichten?

3. Bestehen tatsächlich namhafte Unterschiede zwischen gesunden Kontrollpersonen und Nierensteinträgern?

B. Angewandte Untersuchungsmethoden

1. Erste Verarbeitung des Urins

Zur Untersuchung kam jeweils der morgendliche Nüchternurin. Möglichst bald nach der Entnahme wurde er für 2 Minuten im Wasserbad gekocht, zur Vermeidung pathologischer Eiweißbeimengungen und zur Verhinderung von weiterem fermentativen Abbau. In jeder Urinprobe wurde ferner nach reduzierenden Substanzen gesucht. Nach dem Aufkochen wurde er durch doppelte Papierfilter in sterile Reagensgläser filtriert.

Weder das Aufkochen noch das Filtrieren veränderte die Werte der Oberflächenspannung, der Kolloidzahl, der Kongorubinzahl, des pH oder des spezifischen Gewichtes, gegenüber einer nicht vorbehandelten Probe. Es wurden somit nur grobe Verunreinigungen ausgeschaltet.

Die Urinportionen wurden in den sterilen Röhrchen bis zu ihrer weiteren Verarbeitung, welche innerhalb der nächsten 2–3 Stunden erfolgte, belassen.

Eine sehr wichtige Maßnahme beim Vorbereiten sämtlicher Glaswaren bestand in der peinlichen Vermeidung jeglicher oberflächenaktiver Putzmittel, welche üblicherweise zum Säubern der Glaswaren und Geschirre verwendet werden. Denn noch ganz geringe Spuren davon können die Untersuchungen erheblich stören.

2. *pH-Messung und spezifisches Gewicht*

Das pH wurde mit graduierten Indikatorpapieren gemessen. Es genügt eine Genauigkeit von 0,2 pH. Die viel genauere elektrische Messung, welche wir anfänglich verwendeten, ergab keine besseren Resultate. Das spezifische Gewicht wurde mit dem Urometer bestimmt.

3. *Bestimmung der Kolloidzahl*

Nach Angaben von *Ravich* nimmt man einen Objektträger, setzt darauf einen Tropfen Urin und deckt ihn mit einem Deckglas zu. Im Dunkelfeld-Mikroskop bestimmt man die Zahl der Kolloidpartikel, welche sich in einem durch Okularblende geschaffenen, kleinen Gesichtsfeldausschnitt zeigen. Die Kolloide sind als größere und kleinere, leuchtende Kügelchen mit Brown'scher Bewegung zu erkennen. Der Genauigkeit wegen nahmen wir die Zählung nicht einfach auf einem Objektträger vor, sondern in einer eigens dafür hergestellten Zählkammer, wegen des Dunkelfeldes mit einer Bodendicke von nur 1,2 mm. Die Schichtdicke betrug ca. 0,15 mm. Da wir nicht die absolute Kolloidzahl bestimmen wollen, sondern uns lediglich eine relative Zahl interessiert, ist die genaue Angabe der Schichtdicke belanglos. Wichtig ist dabei nur, daß immer die gleiche Kammer verwendet wird und daß die Schichtdicke konstant ist.

Bei der Untersuchung einer solch dicken Schicht von 0,15 mm hat man den Vorteil, daß nur ein geringer Prozentsatz von Kolloidteilchen durch Oberflächenadsorption an Deckglas und Kammerboden ihrer freien Beweglichkeit verlustig gehen, und sich dann in nichts von anderen, zufälligen Partikeln, welche am Glas haften können, unterscheiden. Gezählt wurden nur die frei beweglichen, alleinstehenden Partikel. Die dicke Schicht hat aber den Nachteil, daß sich eine Immersionslinse nicht verwenden läßt, da man mit ihr nicht die ganze Kammertiefe durchmustern kann. Deshalb verzichteten wir auf die Immersion und betrachteten die Kolloide bei 600facher Vergrößerung. Die Kolloidzahl ist also die Anzahl frei beweglicher Einzelpartikel pro Gesichtsfeldausschnitt.

Die Größe der Partikel schwankt, wie schon erwähnt, zwischen großen plumpen Kugeln und sehr kleinen, gerade noch sichtbaren Pünktchen. Bakterien und Hefezellen sind relativ leicht zu erkennen.

Es wurde empfohlen, die Urinproben zuerst zu zentrifugieren, um verunreinigende Partikel auszuschalten. Die Resultate unterscheiden sich nicht von denen nach bloßer Filtration durch dichtes Filterpapier. Eine Trennung zwischen den gesuchten Schutzkolloiden und etwaigen, gleich großen anderen Substanzen ist demnach weder durch Filtration noch durch Zentrifugieren zu erreichen.

4. Die Messung der Oberflächenspannung

Es gibt verschiedene Methoden. Wir verwendeten das Urotensiometer nach *Revici*. Dieses Instrument ist speziell für die Messung der Urinoberflächenspannung konstruiert. Es besteht aus einer in dyn/cm geeichten Glaskapillare, in welche man zuerst zur Wandbenetzung die zu untersuchende Flüssigkeit mehrmals emporsaugt und wieder ausbläst. Für die Messung saugt man die Flüssigkeit bis zu einem markierten Ausgangspunkt hoch und läßt sie dann der Schwere nach absinken.

Sie sinkt so lange, bis sich zwischen der Schwerkraft und der Kapillar-Attraktion, welche von der Oberflächenspannung abhängt, ein Gleichgewicht hergestellt hat. In diesem Augenblick bleibt der sich senkende Meniskus stehen und erlaubt auf seiner Höhe die Ablesung der Oberflächenspannung. Die Messung erfolgt bei Zimmertemperatur. Es empfiehlt sich, die Ablesung mehrmals zu wiederholen, da Schwankungen von 1–2 dyn/cm auftreten können. Zudem sollte man das Instrument vor jeder Messungsserie mit destilliertem Wasser nachkontrollieren, um vor Störungen sicher zu sein.

Da die Originaleichung auf den von uns verwendeten Urotensimetern um 5 dyn/cm zu hohe Werte angibt, mußten wir jeweils den entsprechenden Betrag abziehen, um zu den richtigen Werten zu kommen.

Die im Folgenden angegebenen Resultate sind als Mittelwerte von jeweils 5 Messungen zu betrachten. Die korrigierenden 5 dyn/cm sind überall bereits abgezogen.

5. Die Kongorubinreaktion

Kongorubin ist ein Kolloid, das im Solzustand rot aussieht. Beim Übergang vom Sol zum Gel verändert es seine Farbe zu blau

und fällt dann aus. Die Farbänderung ist daher schon ein Zeichen für das Instabilwerden der Kongorubinlösung.

Die von *Hirsch* und *Voit* angegebene Reaktion beruht darauf, daß das im Urin als Schutzkolloid wirkende Periston N das Kongorubin vor einer Umfärbung zu blau durch Zusatz von KCl schützt. In einer Verdünnungsreihe wird diejenige, minimale Menge Urin (in % des Gemisches) ermittelt, deren Kolloide gerade noch genügen, um den Farbumschlag zu verhindern. Eine kleine Kongorubinzahl gibt also an, daß der Urin reich an schützenden Stoffen ist und umgekehrt.

Liste der untersuchten Patienten

	Nr.	Name	Alter	Geschlecht	Klinische Diagnose
K	1	K. B.	25	M	gesund
K	2	Z. E.	35	F	offene, doppelte Unterschenkelfraktur
K	3	Z. G.	57	M	Unterschenkelfraktur
K	4	E. O.	22	M	Oberschenkelfraktur in Heilung
K	5	D. L.	60	F	Malleolarfraktur
K	6	S. E.	30	M	Handverletzung bei Explosion
NS	7	M. A.	31	M	Erster Schub von Nephrolithiasis re. Hydronephrose, Nephroptose
NS	8	O. T.	25	F	Ausgußstein re. Übrige Anamnese belanglos
NS	9	D. G.	38	F	Erster Schub von Nephrolithiasis li. Übrige Anamnese belanglos
NS	10	M. M.	40	F	Ureterstein, erstmalig. Übrige Anamnese belanglos
K	11	J. H.	25	M	Weichteilverletzung Oberschenkel
K	12	R. J.	58	F	Ren mobilis
K	13	N. E.	61	M	Commotio
K	14	W. J.	35	M	Multiple Fremdkörper
K	15	H. W.	29	M	Unterschenkelfraktur
NS	16	W. E.	27	M	Nierenstein, erstmalig. Als Kind einmal «Nierentzündung»
NS	17	R. G.	58	M	Nierenstein. Vor 4 Jahren Hepatitis. Erster Steinanfall
K	18	M. K.	46	M	Malleolarfraktur
K	19	H. D.	79	F	Kniedistorsion
K	20	M. A.	21	F	Narbenkeloid
K	21	B. E.	20	F	sogenanntes Sacraldermoid
K	22	W. W.	46	M	Fußverletzung
K	23	S. W.	59	M	Hernia inguinalis
K	24	D. M.	26	M	Osteochondritis dissecans Knie
K	25	A. E.	11	M	Hernia inguinalis
K	26	D. V.	31	M	Malleolarfraktur
K	27	B. G.	63	M	Malleolarfraktur
K	= Kontrolle				
NS	= Steinpatient				

Wir haben die von *Hirsch* und *Voit* benützte Methode in keiner Weise modifiziert, nur daß wir sie dazu verwendeten, die natürliche Schutzkraft des Urins zu bestimmen, ohne irgendwelche medikamentöse Zusätze.

C. Resultate

Wir haben unsere Untersuchungen, in deren Zentrum die Messung der Oberflächenspannung steht, in zwei prinzipiell verschiedene Serien eingeteilt.

Serie 1: Während einer Dauer von mehreren Wochen wurden 6 nierengesunde Kontrollpersonen – Patienten Nr. 1–6 – (in der Folge als «Kontrollen» bezeichnet) und 4 Nierensteinpatienten – Nr. 7, 8, 9 und 17 – (in der Folge als «Steinpatienten» bezeichnet) täglich auf alle fünf vorhin erwähnten Punkte untersucht. Damit wollten wir einen zusammenhängenden Längsschnitt der Urinverhältnisse verschiedener Patienten über eine längere Periode erhalten.

Serie 2: Sie will nicht ein zeitlich zusammenhängendes Bild geben. Aus ihr sollen die Einzelwerte innerhalb eines Kollektivs hervorgehen. Sie schließt alle Werte von Serie 1 in sich ein, dazu kommen noch 35 Einzelwerte von 15 weiteren Kontrollpersonen und 6 Einzelwerte von weiteren zwei Nierensteinpatienten.

Wir erhielten also unser Zahlenmaterial von 6 Nierensteinpatienten mit insgesamt 72 Einzelmessungen und von 21 Kontrollpersonen mit insgesamt 127 Einzelmessungen.

Keiner unserer Steinpatienten ist ein chronischer Steinträger, sondern alle sind zum erstenmal von Steinen befallen. Dies im Gegensatz zu *Butt* und Mitarbeitern, welche von chronischen Steinträgern, wegen der Therapiekontrolle, berichten.

Alle verwerteten Urinportionen waren auf Zucker und Eiweiß negativ. Der Zufall wollte es, daß nur eine einzige von den 199 Urinportionen alkalisch war (pH 7,4). Unsere Ergebnisse haben also nur Geltung für den sauren Bereich.

Serie 1

1. Die Oberflächenspannung beim Einzelindividuum

Sie hält sich bei keinem Patienten, weder bei den Kontrollen noch bei den Steinpatienten auf einer bestimmten Höhe, sondern

kann sich von Tag zu Tag beträchtlich ändern, zum Beispiel 58-64-61-66-59 dyn/cm. Einzelmessungen sagen bei einer solchen Streuung also gar nichts aus.

2. Die Kolloidzahl beim Einzelindividuum

Auch hier finden wir große tägliche Schwankungen, so daß beim gleichen Patienten an einem Tag 2-3 Partikel, am anderen 50 pro Gesichtsfeld-Ausschnitt gezählt werden können. Diese extremen Schwankungsbereiche trifft man am meisten bei den Kontrollen. Die tägliche Schwankung der Steinpatienten ist nicht so ausgesprochen.

Neben den bereits erwähnten Unterschieden in der Partikelgröße hat man manchmal den Eindruck, als seien die Kolloide zu Klümpchen zusammengeballt. Diese Verklumpungen kann man in jeder Urinportion antreffen, sie sind jedoch bei den Steinpatienten viel häufiger als bei den Kontrollen. In beiden Gruppen treten sie erst nach dem Kochen des Urins auf, im ungekochten Urin sind sie nur vereinzelt zu sehen. Wenn es sich dabei wirklich um zusammenhaftende Schutzkolloide handeln sollte, kann man annehmen, daß nur gewisse Kolloidpartikel zur Verklumpung neigen, sonst wären keine freien Einzelpartikel mehr zu sehen. Nehmen wir 2 Portionen Urin, die eine von einer Kontrollperson, die andere von einem Steinpatienten, beide mit je 30 Partikel pro Gesichtsfeld, dann werden bei letzterer etwa 15 mal mehr Klumpen zu sehen sein als bei der Kontrollportion. Damit taucht eine neue Frage auf: Wenn man bei Steinpatienten in so gehäuften Maß zusammenhaftende Partikel antrifft, könnte es sich entweder um Spuren Eiweiß handeln, welche in der vorgängigen Untersuchung auf Eiweiß nicht angegeben hatten, oder es könnte der Ausdruck einer Art Kolloidschwäche sein. Eine Schwäche in dem Sinn, daß bei nierengesunden Personen die Kolloide das Kochen gut überstehen, während diejenigen der Steinpatienten dadurch viel eher geschädigt werden, so daß sie sich zusammenballen.

3. Das pH

Es zeigt, wie zu erwarten ist, auch seine täglichen Schwankungen.

4. Die Kongorubinzahl

Sie bleibt beim selben Individuum mehr oder weniger in konstanter Größenordnung, gleichgültig, ob einmal viel, das andere Mal wenig Kolloidpartikel vorhanden sind. Nur die Zunahme des spezifischen Gewichtes hat einen deutlichen Einfluß, indem es die Kongorubinzahl erniedrigt.

Im Gegensatz zu *Hirsch* und *Voit* war bei uns die Kongorubinreaktion doch nicht ganz vom pH unabhängig, nachdem bei stark saurem Urin der Farbumschlag eindeutiger und schneller verlief als bei fast neutralem Urin. Wir verfolgten daher zuerst den Farbumschlag bei verschiedenen gepufferten Lösungen ohne Urinzusatz. Es wurde Phosphat-Puffer nach *Sørensen* verwendet. Es befanden sich also keine weiteren Cl Ionen im Gemisch als die vom KCl. Das ist insofern wichtig, als die Cl Ionen an der Farbreaktion maßgeblich beteiligt sind.

Im pH-Bereich von 5,3–6,4 traten folgende Unterschiede auf:

	pH 5,3	pH 6,1	pH 6,4
Kongorubin 0,01%	0,5	0,5	0,5
Puffer	1,5	1,5	1,5
Aqua dest.	2,0	2,0	2,0
KCl 25%ig	1,0	1,0	1,0
<i>Farbe</i>	dunkelblau	hellblau	rötlichblau
<i>Deutung</i>	vollständige Verfärbung		unvollständige Verfärbung

Die Reaktion läuft im sauersten Milieu am schnellsten ab. Die Farb-Differenzen verschwinden auch nach einer halben Stunde nicht. Die Verfärbung bleibt also bei pH 6,4 unvollständig.

Die Deutung der Resultate bei Urinuntersuchungen wird dadurch sehr erschwert. Dies veranschaulicht auch ein weiterer Versuch, bei welchem dieses Mal der gleiche Urin mit Sørensenpuffer auf verschiedene pH-Werte gebracht wurde:

pH	Kongorubinzahl
5,3	40
5,6	25—30
5,9	25
6,2	20

Es ist nicht anzunehmen, daß die Unterschiede der Kongorubinzahl nur darauf beruhen, daß durch die pH-Änderung die Schutzkolloide verschieden aktiv sind, sondern eher scheint das pH direkt in der Farbreaktion einzugreifen.

Die Kongorubinreaktion ist also leider nicht sehr genau (dies wird schon von *Hirsch* und *Voit* gesagt). Was sie als Schutzvermögen des Urins angibt, entspricht nicht dem, was andererseits durch die Kolloidzahl und die Oberflächenspannung ausgedrückt sein soll. Aus diesen Gründen haben wir die Kongorubinreaktion in der zweiten Serie nicht mehr ausgewertet.

Trägt man nun diese täglichen Ergebnisse kurvenmäßig auf und versucht man, alle Werte auf einen gemeinsamen Nenner zu bringen, dann findet man gelegentlich einen Patienten, bei welchem das während einiger Tage zu gelingen scheint. Doch plötzlich kommen wieder ganz gegensinnige Werte, welche in kein Schema hineinpassen wollen (siehe unter 10.).

Wie sich die einzelnen Faktoren zueinander verhalten, soll im Folgenden besprochen werden:

5. Die Abhängigkeit der Oberflächenspannung von der Kolloidzahl beim Einzelindividuum

Sowohl bei den Kontrollen als auch bei den Steinpatienten gehen Oberflächenspannung und Kolloidzahl ganz getrennte Wege. Man trifft Fälle mit niedriger Oberflächenspannung und hoher Kolloidzahl. Die gleiche Oberflächenspannung bei geringer Kolloidzahl ist jedoch fast so häufig anzutreffen, so daß keine offenliegende, gegenseitige Abhängigkeit anzunehmen ist.

6. Die Abhängigkeit der Oberflächenspannung vom spezifischen Gewicht beim Einzelindividuum

Die Oberflächenspannung einer Flüssigkeit ist abhängig vom Gehalt an gelösten Stoffen, sollte also direkt abhängig vom spez. Gewicht sein. Bei hohem spez. Gewicht kommt demnach auch keine hohe Oberflächen-Spannung vor. Erstaunlicher ist aber das Gegenteil, ein niedriges spez. Gewicht und trotzdem eine niedrige Oberflächenspannung. Eine Verunreinigung durch ein Putzmittel kann daran schuld sein. Es gibt aber auch wenige Fälle, wo andere Erklärungen möglich wären.

1. Trotz niedrigem spez. Gewicht kommt es – allerdings selten – vor, daß sehr viele Kolloidpartikel im Urin sind. Wir sahen es zweimal bei Kontrollen (Patienten 6 und 19).

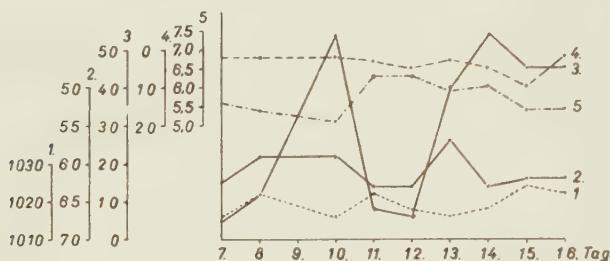


Abb. 1. Tägliche Messungen von 1. spez. Gewicht, 2. Oberflächenspannung, 3. Kolloidzahl, 4. Kongorubinzahl, 5. pH, und das daraus entstehende Kurvenbild.

Fig. 1. Daily measurements of 1. Specific gravity, 2. Surface tension, 3. Number of colloids, 4. Number of Congo red, 5. pH, and the resulting curve.

Fig. 1. Mesures journalières de: 1. Poids spécifique, 2. Tension superficielle, 3. Nombre des colloïdes, 4. Mesure au Congo, 5. pH et la courbe qui en découle.

2. Die tiefe Oberflächenspannung könnte noch von einer anderen Substanz abhängen, die wir weder mit dem spez. Gewicht noch mit der Kolloidzahl erfassen, noch als Putzmittel entlarven.

7. Die Abhängigkeit der Oberflächenspannung vom pH beim Einzel-individuum

Unumstößliche Korrelationen bestehen nicht, aber in einem hohen Prozentsatz der Fälle ändert sich die Oberflächenspannung mit dem pH. Bei kleinen täglichen pH-Schwankungen sieht man es nicht deutlich, aber fast jedesmal, wenn das pH sich sprunghaft ändert, etwa von 5,4 auf 6,2 gibt es bei der Oberflächenspannung in der Kurve eine entsprechende Zacke, in dem Sinn, daß mit zunehmender Säuerung die Oberflächen-Spannung abnimmt. Wir kommen darauf noch bei der Besprechung der Resultate von Serie 2 zurück.

8. Die Abhängigkeit der Kolloidzahl vom spezifischen Gewicht beim Einzel-individuum

Oft nimmt mit steigendem spez. Gewicht die Kolloidzahl ebenfalls zu, aber nicht immer. Daher ist es keine Seltenheit,

einen hochgestellten Urin mit wenig Kolloidpartikeln zu treffen. Die seltenen umgekehrten Fälle wurden unter Punkt 6 erwähnt.

9. Die Abhängigkeit der Kolloidzahl vom pH

beim Einzelindividuum

Beide Größen verlaufen ganz unabhängig voneinander.

10. Ausschnitt aus der Kurvenschar eines Patienten (Kontrolle) bei täglichen Messungen über mehrere Wochen.

Serie 2

1. Die Oberflächenspannung am Kollektiv

Die Werte verteilen sich wie folgt:

	Kontrollen		Steinpatienten	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Oberflächenspannung dyn/cm	62,2	62,2	62,1	64,3
Mittelwert dyn/cm	62,2		63,2	

Die Streuung der Einzelwerte um den Mittelwert entspricht sowohl bei den Kontrollen wie bei den Steinpatienten dem biologischen Normal-Bereich, wonach 95,5% aller Einzelwerte innerhalb und nur 4,5% außerhalb von $\bar{x} \pm 2s$ liegen.

Die mittlere Oberflächenspannung der Steinpatienten liegt gegenüber derjenigen der Kontrollen nur um 1 dyn/cm höher. Dieser Unterschied fällt ganz zu Lasten der steintragenden Frauen. Ein Unterschied zwischen Männern und Frauen ergab sich bei unseren Kontrollen nicht, hingegen bei den Steinpatienten. Die Werte beider Gruppen sind sich so nah, daß man bei den Steinpatienten nicht von einem Mangel an oberflächenaktiven Substanzen sprechen kann.

2. Die Kolloidzahl am Kollektiv

	Kontrollen		Steinpatienten	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Kolloidzahl	22	30	36	45
Mittelwert	26		40	

Die Zahl der Partikel, welche wir Kolloide nennen, ist bei den Steinpatienten eindeutig höher als bei den Kontrollen. Frauen haben in beiden Gruppen gegenüber den Männern mehr Kolloide.

Jetzt stellt sich die Frage, ob denn alles, was im Dunkelfeld zu sehen ist, wirklich auch den Schutzkolloiden entspricht, welche von *Butt* und Mitarbeitern beschrieben wurden. Es wird von diesen Autoren ausdrücklich darauf hingewiesen, daß Zelldetritus herührend von Infektionen der Harnwege, Haematurie oder nur schon geringe Albuminurie die Zahl der sichtbaren Partikel vermehre. Solche Beimengungen sind aber bei Steinpatienten so oft anzutreffen, daß man alle diese Urinproben also nur mit Vorbehalt untersuchen dürfte. Wendet man andererseits eine Methode an, welche diese störenden Partikel eliminieren soll, dann entfernt man damit auch die gleichgroßen Kolloide, deren Aktivität man eigentlich messen will. Daraus ist wohl ersichtlich, daß man bei der Zählung der Kolloide noch viel Unbekanntes mitzählt.

Im Folgenden sollen jetzt, wie bei der Serie 1, einige Relationen beschrieben werden, aus welchen wir abermals versuchen wollen, eine Gesetzmäßigkeit abzuleiten.

3. Die Abhängigkeit der Oberflächenspannung von der Kolloidzahl am Kollektiv

Tabelle III

Kolloidzahl	Oberflächenspannung	
	Kontrollen	Steinpatienten
0-10	62,6	67,3
11-20	61,5	59,5
21-30	64,3	64,0
31-40	61,6	64,5
über 40	61,5	63,3

Man kann nicht für eine geringe Kolloidzahl eine hohe Oberflächenspannung und umgekehrt erwarten. Bei den Kontrollen ist dies eindeutig zu ersehen. Bei den Steinpatienten ist wohl im niedrigsten Kolloid-Zahlbereich die Oberflächenspannung am höchsten, dies fällt aber mit großer Wahrscheinlichkeit dem gleichzeitig sehr niedrigen spez. Gewicht dieser Urinportionen zu.

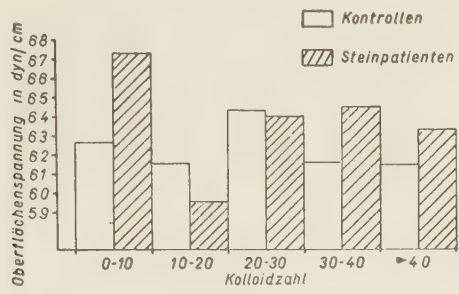


Abb. 2. Oberflächenspannung des Urins in Abhängigkeit vom Gehalt an Kolloidpartikelchen.

Fig. 2. Surface tension of urine in relation to its content of colloid particles.

Fig. 2. Tension superficielle urinaire dépendant de la teneur en particules colloïdales.

4. Das Verhältnis Kolloidzahl und Oberflächenspannung am Kollektiv

Es handelt sich hier lediglich um die Umkehrung von Punkt 3.

Tabelle IV

Oberflächenspannung	Kolloidzahl	
	Kontrollen	Steinpatienten
53-57 dyn/cm	26	38
58-60	20	39
61-63	25	40
64-66	20	36
67-69	16	36

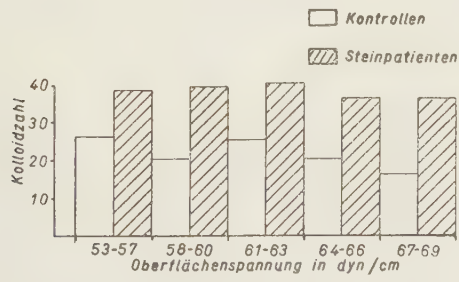


Abb. 3. Mittlerer Kolloidgehalt zahlreicher Urinportionen, die nach ihrer Oberflächenspannung gruppiert sind.

Fig. 3. Average colloid content of numerous urine specimens, grouped according to surface tension.

Fig. 3. Taux moyen des colloïdes de nombreuses fractions urinaires groupés suivant leur tension superficielle.

Sämtliche Oberflächenspannungsgruppen haben eine ähnliche Kolloidzahl, welche bei den Kontrollpersonen nah dem Mittelwert von 26 bzw. für die Steinpatienten nah ihrem Mittelwert von 40 liegen (siehe Tabelle II). Aus Tabelle IV und Fig. 3 geht noch klarer hervor, daß die Kolloidzahl, bezogen auf die Oberflächenspannung, keine erstrangige Rolle spielt.

5. Die Abhängigkeit der Oberflächenspannung vom spezifischen Gewicht am Kollektiv

Tabelle V

Spez. Gewicht	Oberflächenspannung	
	Kontrollen	Steinpatienten
1006-09	65,8	68,3
1010-13	64,8	64,0
1014-17	60,7	63,0
1018-21	64,6	60,7
1022-25	61,4	61,1

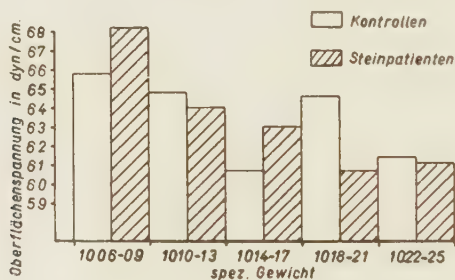


Abb. 4. Einfluß des spez. Gewichtes auf die Oberflächenspannung des Urins.

Fig. 4. Influence of specific gravity on the surface tension of urine.

Fig. 4. Influence du poids spécifique sur la tension superficielle de l'urine.

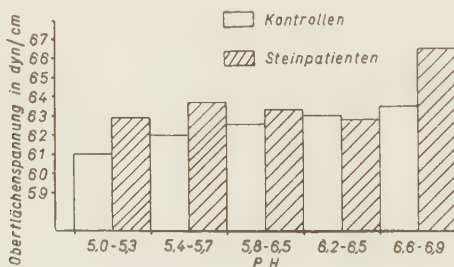


Abb. 5. Mittlere Oberflächenspannung von Urinportionen, welche nach dem pH geordnet sind.

Fig. 5. Average surface tension of urine specimens, grouped according to their pH.

Fig. 5. Tension superficielle moyenne de fractions urinaires ordonnées suivant le pH.

Das spez. Gewicht hat einen starken, wenn auch nicht den alleinigen Einfluß auf die Oberflächenspannung. In großen Zügen ist das aus Fig. 4 gut ersichtlich.

6. Die Abhängigkeit der Oberflächenspannung vom pH am Kollektiv

Tabelle VI

pH	Oberflächenspannung	
	Kontrollen	Steinpatienten
5,0–5,3	61,1	62,9
5,4–5,7	62,0	63,9
5,8–6,1	62,5	63,3
6,2–6,5	63,1	62,8
6,6–6,9	63,5	66,5

Bei den Kontrollen ist die Zunahme der Oberflächenspannung mit Annäherung an den Neutralpunkt sehr regelmäßig, bei den Steinpatienten etwas weniger.

7. Das Verhältnis pH und Oberflächenspannung am Kollektiv

Tabelle VII

Oberflächenspannung	pH	
	Kontrollen	Steinpatienten
54–55	5,36	5,85
56–57	5,27	5,40
58–59	5,36	5,72
60–61	5,70	5,45
62–63	5,45	6,00
64–65	5,81	5,90
66–67	6,20	5,73

Es handelt sich um die Umkehrung von Punkt 6. Wohl sind bei den Kontrollen die niedrigsten Oberflächenspannungswerte mit den sauersten pH-Bereichen und umgekehrt verbunden, aber die gegenseitige Abhängigkeit ist nicht so ausgesprochen regelmäßig wie in Punkt 6, bei den Steinpatienten noch weniger.

Wir können also aussagen, daß zwar im Mittel mit zunehmender Säuerung die Oberflächenspannung abnimmt, daß aber umgekehrt nicht unbedingt mit abnehmender Oberflächenspannung die mittleren pH-Werte immer gegen sauer gehen.

Diese Einschränkung leuchtet ein, denn die Aktivität irgendeiner Substanz kann sehr wohl pH abhängig sein, wogegen das pH nicht von der Oberflächenspannung abhängen muß.

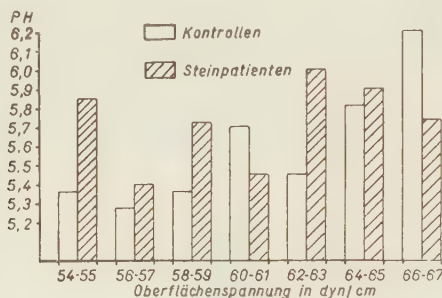


Abb. 6. Mittleres pH von Urinproben, welche nach der Oberflächenspannung geordnet sind.

Fig. 6. Average pH of urine specimens, grouped according to surface tension.

Fig. 6. pH moyen de fractions urinaires ordonnées suivant la tension superficielle.

8. Die Abhängigkeit der Kolloidzahl vom spezifischen Gewicht am Kollektiv

Tabelle VIII

Spez. Gewicht	Kolloidzahl	
	Kontrollen	Steinpatienten
1006-09	10	45
1010-13	13	46
1014-17	25	35
1018-21	26	38
1022-25	33	54

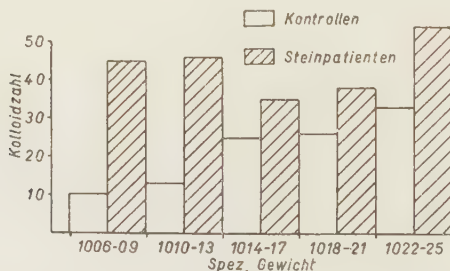


Abb. 7. Mittlere Kolloidzahl von Urinproben, welche nach ihrem spez. Gewicht geordnet sind.

Fig. 7. Average amount of colloids in urine specimens, grouped according to their specific gravity.

Fig. 7. Nombre moyen des colloïdes de fractions urinaires ordonnées suivant leur poids spécifique.

Die Steinpatienten ändern ihre Kolloidzahl nicht wesentlich mit dem spez. Gewicht. Auf keinen Fall läßt sich eine Gesetzmäßigkeit erkennen. Im Gegensatz dazu die Kontrollen, bei denen die Zahl der Kolloidpartikel dem spez. Gewicht absolut proportional ist. Bei den Kontrollen kann man annehmen, daß dem Urin eine immer gleiche Menge Kolloid von einer Dimension, die wir bei $600 \times$ noch sehen, mitgegeben wird. Je nach Eindickungsgrad ergibt sich dann eine höhere oder tiefere Kolloidzahl.

Bei den Steinpatienten können wir dagegen zwei Erklärungen geben:

a) Die Partikel, deren Zahl so gleichförmig hochbleibt, gelangen erst in den fertig eingedickten Urin hinein, zum Beispiel im Nierenbecken, sie sind also als «Verunreinigung» zu bewerten.

b) Beim Steinpatienten besteht eine gegenüber der Norm gesteigerte Ausscheidung kolloidaler Stoffe, welche zudem noch so starken Schwankungen unterworfen ist, daß keine klare Abhängigkeit vom spez. Gewicht mehr ersichtlich ist.

9. Die Abhängigkeit der Kolloidzahl vom pH am Kollektiv

pH	Tabelle IX	
	Kontrollen	Steinpatienten
5,0–5,3	26	56
5,4–5,7	26	38
5,8–6,1	23	38
6,2–6,5	14	40
6,6–6,9	24	60

Beide Größen verlaufen unabhängig voneinander.

D. Ultrafiltration

Neben diesen Standarduntersuchungen seien noch einige ergänzende, fraktionierte Filtrationsversuche mit Membranfiltern verschiedener Durchlässigkeit erwähnt. Damit wollten wir die Kolloide, je nach Größe, allmählich eliminieren, um einen allfälligen Einfluß auf den Urin zu erkennen.

Die Zahl der Filtrationen war allerdings gering. Wir haben 7 Filtrations-Reihen bei Kontrollen und 7 bei Steinpatienten vorgenommen.

Ergebnisse

Die größeren Partikel verschwinden aus dem Dunkelfeld bei einer mittleren Porengröße von 275 Milli- μ , die kleineren praktisch vollständig nach Passage durch Poren von 175 Milli- μ . Damit erreichten wir also die Sichtbarkeitsgrenze für unsere Vergrößerung. Bei Verwendung von noch feineren Filtern wichen die Resultate nicht mehr von denen der 175 Milli- μ -Größe ab, weswegen wir auf feinere Filter verzichteten. Sogar die Kolloidfilter, mit einer Porengröße von 5 Milli- μ , änderten die Resultate nicht mehr, abgesehen von dem spez. Gewicht, welches noch etwas niedriger wurde.

Nach Passage durch den Filter von 275 Milli- μ nahm die Oberflächen-Spannung aller Urinportionen, Steinpatienten und Kontrollen, um 1,5–2,3 dyn/cm zu. Bei Passage durch den Filter von 175 Milli- μ um noch weitere 1,5 dyn/cm, so daß am Ende der Filtration die Oberflächen-Spannung jedesmal um 3–4 dyn/cm höher lag als die des Ausgangsurins. Es mußte also ein oberflächen-aktiver Stoff eliminiert worden sein.

Diese regelmäßige Zunahme der Oberflächenspannung erfolgte, gleichgültig ob die Zahl der Kolloidpartikel im Ausgangsurin hoch oder niedrig war, also gleichgültig ob die absolute Abnahme der Kolloide groß oder klein war.

Das spez. Gewicht änderte mit der Filtration ebenfalls, aber nur in geringem Maß. Urin vom spez. Gewicht um 1010 wies nach dem Filtrieren das gleiche spez. Gewicht auf. Hochgestellter Urin, zum Beispiel 1025, nahm um 3–4⁰/₁₀₀ ab. Wie aber weiter oben, in der Besprechung der Resultate von Serie 2, ersichtlich ist, müßte das spez. Gewicht, für eine Änderung der Oberflächenspannung von 3–4 dyn/cm, um viel mehr abnehmen als nur um 3–4⁰/₁₀₀. Der Rückgang des spez. Gewichtes kann also nicht allein schuld sein an der starken Oberflächenspannungsänderung.

Das pH wurde durch die Filtration nicht beeinflußt, dagegen die Kongorubinzahl der Steinpatienten. Zum Teil kam es bei ihnen zu einer starken Abnahme der Schutzfähigkeit des filtrierten Urins, von 10 auf 50, während die Kongorubinzahl der Kon-

trollen fast unverändert blieb. Um was für oberflächenaktive Substanzen handelt es sich, die wir durch Filtration entfernten?

Vielleicht sind die sichtbaren Kolloidpartikel, ob zahlreich oder weniger, immer dermaßen im Überschuß vorhanden, daß erst ihr völliges Fehlen zu einer Steigerung der Oberflächenspannung führt. Oder wir haben noch andere oberflächenaktive Substanzen entfernt. Es fiel uns auf, wie stark die Filtermembran, auch nach Durchfluß von nur 5 ccm Urin, jeweils gefärbt wurde, ohne daß man von bloßem Auge im Filtrat eine Abnahme der Farbintensität feststellen konnte. Wir vermuten daher, daß die im Filter gebliebenen Urinfarbstoffe von Einfluß auf die Oberflächenspannung gewesen sein könnten. Da wir aber nur eine sehr kleine Versuchsserie vor uns haben, können diese Unterschiede auch durch Zufall bedingt sein und wir möchten aus ihnen keine weiteren Schlüsse ziehen.

Zusammenfassung der Resultate

Wir stellten die Messung der Oberflächenspannung des Urins in den Mittelpunkt unseres Interesses. Wir haben untersucht, ob die Oberflächenspannung abhängig ist von der Zahl der Kolloidteile, respektive von der Zahl sichtbarer Partikel, vom pH, vom spez. Gewicht und ob zwischen nierengesunden Kontrollen und Steinpatienten Unterschiede bestehen.

Serie 1

Das Einzelindividuum ist in allen untersuchten Funktionen, außer in der Kongorubinzahl, starken täglichen Schwankungen unterworfen. Die Oberflächenspannung ist nicht abhängig von der Zahl der im Urin vorhandenen Partikel, ist es hingegen in gewissen Grenzen vom spez. Gewicht und vom pH. Es besteht kein Zusammenhang mit der Kongorubinzahl. Die Partikel, welche als Schutzkolloide bezeichnet werden, sind nicht von anderen Partikeln gleicher Größe zu trennen und zu unterscheiden. Ihre Zahl ist nicht immer in Proportion zum spez. Gewicht, niemals in Abhängigkeit vom pH.

Die Kurven der Steinpatienten und die der Kontrollen unterscheiden sich nicht wesentlich voneinander. Es ist nicht einmal möglich, anhand eines Kurvenverlaufes zu entscheiden, ob es sich um eine Kontrolle oder um einen Steinpatienten handelt.

Serie 2

Die Mittelwerte der Oberflächenspannung bei Kontrollen und Stein-Patienten differieren nur um 1 dyn/cm.

Die Oberflächenspannung ist weder bei den Kontrollen, noch bei den Steinpatienten abhängig von der Kolloidzahl.

Die Oberflächenspannung sinkt bei zunehmendem spez. Gewicht, sowohl bei den Steinpatienten als auch bei den Kontrollen, allerdings bei ersteren regelmäßiger.

Die Oberflächenspannung ist bei den Kontrollen ausgesprochen abhängig vom pH, bei den Steinpatienten weniger.

Die Kolloidzahl ist bei Steinpatienten wesentlich höher als bei den Kontrollen.

Die Kolloidzahl nimmt bei den Kontrollen mit steigendem spez. Gewicht zu, bei den Steinpatienten nicht.

Die Kolloidzahl ist unabhängig vom pH.

Die Kolloidzahl ist bei Frauen höher als bei Männern, wogegen die Oberflächenspannung bei den Kontrollen keinen Unterschied zwischen Männern und Frauen zeigt. Bei den Steinpatienten haben sogar die Frauen höhere Oberflächenspannungswerte als die Männer.

Zusammenfassung

Die Oberflächenspannung ist eine leicht meßbare Größe. Was für Vorgänge ihr jedoch zugrunde liegen, sagt sie auch jetzt, nach Betrachtung unserer verschiedenen Paralleluntersuchungen, leider nicht aus. Eines ist jedoch gesichert. Bestimmend für die Oberflächen-Spannung ist nicht nur ein einzelner Faktor, zum Beispiel die Schutzkolloide. Die angenommene Oberflächenaktivität der Schutzkolloide kommt in der Messung der Oberflächenspannung nicht klar zum Ausdruck. Es ist aber bekannt, daß die Oberflächenaktivität eines Stoffes an den inneren Grenzflächen einer Flüssigkeit und an der Oberfläche gegen Luft unter Umständen verschieden sein kann. Obschon die beiden Werte meist parallel zueinander verlaufen, fragt es sich, ob das, was wir mit unserer Oberflächenspannungsmessung bestimmen, auch mit der Grenzflächen-Aktivität der Schutzkolloide übereinstimmt. In der Frage der Nierensteinbildung spielt nun die Grenzflächenaktivität schützender Stoffe eine größere Rolle als deren Oberflächenaktivität gegen Luft. Da uns aber zur Messung der Grenzflächen-Spannung keine Methoden zur Verfügung stehen wie für die Messung der Oberflächenspannung, können wir uns lediglich rückschließend ein ungefähres Bild von der Grenzflächen-Spannung machen.

Schließlich scheint es uns nicht gleichgültig, welche Methode zur Bestimmung der Oberflächenspannung verwendet wird. Bei Messungen mit dem hängenden Tropfen, wie sie *Butt* und Mitarbeiter vornahmen, stehen die oberflächenaktiven Substanzen an der Grenze Flüssigkeit-Luft. Im Urotensiometer von *Rević* grenzt die Flüssigkeit zum größten Teil an die Glaswand der Kapillare, und die oberflächenaktiven Stoffe kommen dort zur Auswirkung. Die Voraussetzungen sind also andere. Wir haben aber keine vergleichenden Messungen zwischen den beiden Methoden vorgenommen.

Die therapeutischen Erfolge durch Vermehrung von oberflächenaktiven Partikeln im Urin, welche in der Einleitung angeführt wurden, sprechen nicht gegen unsere Ergebnisse, denn die Therapie muß nicht unbedingt kausal gewesen sein*. Zudem handelt es sich bei den Patienten der anderen Autoren um chronische Steinträger, bei welchen die Urinverhältnisse andere sein können als bei unseren, erstmalig von Steinen befallenen Patienten.

Nach unseren Ergebnissen haben die untersuchten Steinpatienten keinen ausgesprochenen Mangel an oberflächenaktiven Substanzen, auf keinen Fall fehlen ihnen Kolloidpartikel. Die aufgetretenen Verklumpungen der Partikel sagen vielleicht, daß die Kolloide nicht voll funktionstüchtig sind. So lange aber nicht feststeht, ob das, was wir im Dunkelfeld sehen, nur Schutzkolloide sind, läßt sich die Frage auch nicht weiter klären.

Die Messung der Oberflächenspannung gibt also einstweilen noch keine weiteren Aufschlüsse über die Rolle und Aktivität der Schutzkolloide. Deutliche Unterschiede zwischen Steinpatienten und Kontrollen konnten wir nicht finden. Vielleicht weisen die wenigen Filtrationsergebnisse einen neuen Weg auf der Suche nach weiteren oberflächenaktiven Substanzen, doch damit entfernen wir uns wieder von den Schutzkolloiden und ihrem fraglichen Zusammenhang mit der Nierensteinbildung.

Summary

Surface tension can easily be measured. But what processes lie underneath unfortunately is not clear even now, after viewing our various parallel studies. However, one thing is certain. It is not a single factor, for instance the protective colloids, which determines the surface tension. The assumed surface activity of the protective colloids does not express itself clearly in the measuring of the surface tension. But it is known that the surface activity of a substance on the inner border surfaces of a liquid can differ under certain circumstances from that on its surface on the air. Even though the two values usually run parallel to each other, the question remains whether what we determine with our surface tension measuring coincides with the border surface activity of the protective colloids. In the question of kidney stone formation the border surface activity of protective substances is a more important factor than their surface activity against air. But since we cannot measure border surface tension as we can air surface tension, we can only draw an approximate picture of border surface tension by retrospective conclusion.

Also, it does not appear immaterial to us, what method is used to measure the surface tension. In measuring it on the hanging drop, as *Butt* and his co-workers did, the surface active substances are on the border between liquid and air. In the Uro-tensiometer of *Revic* the liquid borders for the largest part on the capillary glass wall and the surface active substances become effective there. The conditions, in other words, vary, but we have not undertaken any comparative measurements between the two methods.

The therapeutic successes scored by increasing the surface active particles in the urine, which we mention in the introduction, do not speak against our findings, as the therapy was not necessarily causative**. The patients of the other authors furthermore are chronic stone carriers in whom the urinary conditions may be different from our patients with their first stone affliction.

* Nach Abschluß dieser Arbeit stießen wir noch auf einige neueste Publikationen, welche therapeutische Erfolge einer Hyaluronidase-Applikation bei Nierensteinen ablehnen (Nr. 20-23 des Literaturverzeichnisses).

** After completing this paper we came across several very recent reports which deny any therapeutic success with the application of hyaluronidase for kidney stones (Nos. 21-23 in the literature index).

According to our findings the stone patients studied show no clear lack of surface active substances. They certainly do not lack colloid particles. The encountered clumping of particles perhaps indicates that the colloids are not capable of full function. But as long as we cannot ascertain whether what we see in the dark field represents only protective colloids, the question cannot be further clarified.

So far, the measurement of surface tension therefore does not provide any clearer explanation of the role and activity of protective colloids. We were unable to find clear differences between stone patients and controls. Perhaps the few filtration results will open up a new way in the search for further surface active substances, but this again will distract us from the protective colloids and their questionable relation to the formation of kidney stones.

Résumé

La tension superficielle est facilement mesurable. Les facteurs dont elle dépend sont actuellement obscurs, si nous nous basons sur les résultats de nos observations à ce sujet. Il semble pourtant que l'on puisse établir avec certitude que la tension superficielle n'est pas en relation avec un facteur unique, comme les colloïdes de protection par exemple. L'activité superficielle reconnue des colloïdes de protection ne se manifeste pas clairement au cours des mesures de la tension superficielle. On sait que l'activité superficielle d'une substance subit des variations au niveau de la limite interne d'une solution ou de la face qui la sépare de l'air ambiant. Bien que ces deux valeurs se modifient le plus souvent de façon parallèle, on peut se demander si la détermination de la tension superficielle correspond réellement aux valeurs représentant l'activité des parois-limites des colloïdes de protection. En ce qui concerne la formation des calculs rénaux, l'activité pariétale des colloïdes de protection joue un rôle plus important que celle de la surface limitant l'air ambiant. Comme il n'existe aucune méthode de mesure de la tension interne au niveau de la paroi, tandis que la détermination de la tension superficielle est possible, nous ne pouvons nous faire qu'une idée approximative de la tension de la paroi prise dans son ensemble.

Il nous semble important de relever que certaines méthodes de mesure de la tension superficielle sont indiquées. Les mesures effectuées par égouttement suivant la méthode de *Butt* et de ses collaborateurs montrent que les substances présentant une activité superficielle sont situées au niveau de la limite entre le liquide et l'air ambiant. Dans le tensiomètre urinaire de *Revici*, la surface liquidienne parvient en majeure partie au contact de la paroi de verre des capillaires. C'est à cet endroit que les substances manifestent leur activité superficielle. Nous n'avons pas fait de mesures comparatives en ce qui concerne ces deux méthodes.

Les succès thérapeutiques obtenus par augmentation des particules présentant une activité superficielle dont nous avons parlé au début ne parlent pas contre nos résultats. En effet, le traitement institué n'est pas a priori un traitement causal*. Les malades traités par les autres auteurs présentaient des lithiases chroniques qui ne peuvent être comparées à nos cas dont les conditions urinaires étaient différentes, puisque nos malades sont des lithiases primaires.

D'après nos résultats, les lithiases n'accusent pas un manque particulier en substances actives superficielles. Les particules colloïdes ne font pas défaut. Il semble que l'agglutination des particules qui n'est pas rare soit en relation avec le fait que les fonctions des colloïdes sont réduites. Cette question ne peut être élucidée tant que nous ne pouvons dire avec certitude si ce que nous voyons correspond ou non à des colloïdes de protection.

* Ce travail terminé, nous sommes tombés sur quelques publications récentes qui écartent le succès thérapeutique d'une application d'hyaluronidase dans les cas de calculs rénaux (Nos. 20-23 de l'index bibliographique).

Les mesures de la tension superficielle ne donnent donc encore aucun renseignement notable sur le rôle et l'activité des colloïdes de protection. Nous ne pouvons mettre en évidence des différences entre lithiasiques et individus normaux. Il est possible que les résultats des méthodes de filtration qui sont peu étudiées à l'heure actuelle parviendront à ouvrir une nouvelle voie pour la recherche des substances présentant une activité superficielle. Ces méthodes nous écartent de la question des colloïdes de protection et de leur relation possible avec la formation des calculs rénaux.

Literaturverzeichnis

1. Butt, A. J., E. A. Hauser et V. Traina: Traitement médical de la lithiase rénale en provoquant l'accroissement des colloïdes protecteurs par l'hyaluronidase. Presse méd. 5, 106, 1952. — 2. Ravich, R. A.: Urinary Surface Tension Changes in a Recurrent Renal Stone Former Treated with Hyaluronidase. N.Y. St. J. Med. 54, 1807, 1954. — 3. Revici, E., and R. A. Ravich: Surface Tension of Urine in Old Age. Geriatrics 9, 386, 1954. — 4. Ravich, R. A.: Relationship of Colloids to the Surface Tension of Urine. Science 117, 561, 1953. — 5. Voit, E., und H. H. Hirsch: Versuche zur Stabilisierung des Harnes mit körperfremden harnfähigen Substanzen. Z. Urol. 47, 539, 1954. — 6. Hirsch, H. H., und E. Voit: Experimentelle Untersuchungen über die Verhinderung der Harnsteinbildung durch Schutzkolloidvermehrung im Urin. Klin. Wschr. 32, 651, 1954. — 7. Butt, A. J., E. A. Hauser and J. Seifter: Effect of Hyaluronidase on Urine and its Possible Significance in Renal Lithiasis. J. amer. med. Ass. 150, 1096, 1952. — 8. Butt, A. J., and E. A. Hauser: The Importance of Protective Urinary Colloids in the Prevention and Treatment of Kidney Stones. Science 115, 308, 1952. — 9. Wiesel, L. L., and H. C. Harlin: Recurrent Lithiasis: Attempted Prophylaxis by the Oral Administration of Glucuronolactone. A Preliminary Report. Brooklyn Hosp. J. 11, 189, 1953. — 10. Lichtwitz-Liesegang-Spiro: Medizinische Kolloidlehre. Theodor Steinkopff, Dresden und Leipzig 1935. — 11. Butt, A. J., E. A. Hauser and J. Seifter: Medical Menagement of Renal Lithiasis Increasing the Protective Urinary Colloids with Hyaluronidase. Calif. Med. 76, 123, 1952. — 12. Prien, E. L.: Report on a Case in which Stone Formation was Facilitated by Hyaluronidase Therapy. J. amer. med. Ass. 154, 744, 1954. — 13. Lottermoser-Kalauch: Kurze Einführung in die Kolloidchemie. Theodor Steinkopff, Dresden und Leipzig 1954. — 14. Schade, H.: Die physikalische Chemie in der Inneren Medizin. Theodor Steinkopff, Dresden und Leipzig 1923. — 15. Michaelis-Rona: Kolloidchemie. Julius Springer, Berlin 1930. — 16. Ebstein, W.: Die Natur und Behandlung der Harnsteine. J. F. Bergmann, Wiesbaden 1884, zit. Revici. — 17. Joly, J. S.: Stone and Calculous Diseases of the Urinary Organs. C. V. Mosby, St. Louis, Mo. 1929, zit. Revici. — 18. Ravich, A.: Critical Study of Ureteral Calculi. J. Urol. 29, 171, 1933. — 19. Schwartz, A. M., and J. W. Perry: Surface Active Agents, Their Chemistry and Technology. Interscience, New York 1949, zit. Revici. — 20. Taylor, J. R.: Hyaluronidase and Renal Calculi in Poliomyelitis. Amer. J. med. Sci. 230, 536, 1955. — 21. Weiber, A.: Hyaluronidas och Urinstenbildning. Nord. Med. 55, 54, 1956. — 22. Génot, R.: Le traitement de la lithiase urinaire phosphocalcique. Presse méd. 45, 932, 1955. — 23. Dingley, E.: Influence of Hyaluronidase in Renal Lithiasis. Proc. roy. Soc. Med. 47, 809, 1954.

Adresse des Autors:

Dr. Klaus von Berlepsch,
Heinrichsgasse 8,
Basel (Schweiz).

